

Title	Alteration of the LIS1 gene in Japanese patients with isolated lissencephaly sequence or Miller-Dieker syndrome
Author(s)	坂本, 道子
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42764
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	坂 本 道 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 6 5 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 12 年 6 月 30 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Alteration of the <i>LIS1</i> gene in Japanese patients with isolated lissencephaly sequence or Miller-Dieker syndrome. (isolated lissencephaly sequence, Miller-Dieker 症候群の日本人患者における <i>LIS1</i> 遺伝子の変異)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岡田伸太郎 (副査) 教 授 佐古田三郎 教 授 辻本 賀英

論 文 内 容 の 要 旨

<目的>

滑脳症は、神経細胞の遊走異常に起因する大脳皮質の形成異常の一つである。滑脳症は、type I、type II に分類されている。type I 滑脳症では、重度の精神運動発達遅延、難治性の癲癇を伴う。type I 滑脳症に顔貌奇形を伴うものは Miller-Dieker 症候群（以下 MDS）、伴わないものは isolated lissencephaly sequence（以下 ILS）と区別されている。1993年 Dobyns らにより、ほぼすべての MDS の症例において 17p13.3 の D17S379 領域の欠失が確認された。一方、ILS では 38% にとどまった。1993年 Reiner らにより滑脳症の原因遺伝子として *LIS1* 遺伝子が単離され、1997年に ILS における *LIS1* 遺伝子変異例が報告された。今回我々は、ILS、MDS の日本人患者における *LIS1* 遺伝子の変異解析を行った。

<方法ならびに成績>

日本人の type I 滑脳症患者 12 例（ILS 8 例、MDS 4 例）を対象とした。

まず、患者リンパ芽球様細胞を用いて D17S379 領域と隣接する *LIS1* 遺伝子の FISH 解析を施行し、ILS 8 例中 2 例に、MDS 4 例中 3 例において D17S379 領域だけではなく、*LIS1* 遺伝子の欠失も認めた。ILS 1 例では、*LIS1* 遺伝子のみの欠失を認めた。欠失の認められなかった ILS 5 例、MDS 1 例について SSCP 解析を施行し、exon IV において ILS の 1 例で aberrant band を認めた。この症例の PCR 産物の direct sequence の結果、162 番目のアデニンが、一塩基欠失する nonsense mutation を確認した。

<総括>

日本人の type I 滑脳症患者 12 名の解析を行い、7 例（ILS 4 例、MDS 3 例）において *LIS1* 遺伝子の異常を認めた。ILS 1 例では *LIS1* 遺伝子の nonsense mutation を確認した。ILS 3 例、MDS 3 例では、*LIS1* 遺伝子を含む欠失を伴っており、このアレルからの *LIS1* 蛋白の産生は期待できない。これらのことから、日本人においてもまた *LIS1* 遺伝子の異常が type I 滑脳症の原因となりうること、本遺伝子の haploinsufficiency によって滑脳症が発症することが示唆された。

D17S379 領域は、MDS/ILS の欠失同定のためのマーカーとして用いられている。今回検討した ILS 患者 8 例において、*LIS1* 遺伝子のみの欠失を認める 1 例、nonsense mutation を示す ILS 1 例が確認された。このことから、顔貌異常を伴う MDS の発症には *LIS1* 遺伝子以外にいくつかの遺伝子が関与していると考えられる。

ILS 4 例、MDS 1 例においては、*LIS1* 遺伝子の異常は認められなかった。SSCP 解析の検出限界も考慮しなければならないが、promoter 領域や intron に変異のある可能性も否定できない。1998 年 X-linked lissencephaly の原因遺伝子として単離された *DCX* 遺伝子が、残る男性 ILS 患者 3 例の原因である可能性も考えられる。また、type I 滑脳症には常染色体劣性遺伝形式をとる Norman-Roberts 症候群が知られていること、D17S379 領域の欠失を伴わない MDS も報告されていることから、滑脳症の未知の原因遺伝子が存在すると考えられる。

論文審査の結果の要旨

日本人の isolated lissencephaly sequence (ILS)、Miller-Dieker 症候群 (MDS)、subcortical laminar heterotopia (SCLH) 症例について大脳皮質の形成異常の原因遺伝子である *LIS1* 遺伝子、*DCX* 遺伝子の変異解析を FISH、SSCP、DNA sequencing の手法を用いて行った。

LIS1 遺伝子の異常は、ILS 8 例（男性 5 例、女性 3 例）中、deletion は、男性 1 例、女性 2 例にみられ、今までに報告のない 162delA の nonsense mutation が、男性 1 例にみられた。一方、MDS 4 例（男性 1 例、女性 3 例）中、女性 3 例に *LIS1* 遺伝子の deletion が認められた。*LIS1* 遺伝子の変異の報告は、これらの症例が日本では最初の報告であった。*LIS1* 遺伝子の欠失のある ILS 症例を確認することができ、本遺伝子の haploinsufficiency によって滑脳症が発症することが支持された。また、deletion の症例と、nonsense mutation の症例とでは、臨床症状は後者の方が明らかに軽症であったことから、genotype phenotype correlation の存在が示唆された。しかしながら、詳細については今後に残された課題と考えられた。

DCX 遺伝子の異常は、ILS 4 例（男性 3 例、女性 1 例）中、nonsense mutation (R303X) と、exon 4 以降の deletion が、それぞれ男性症例に認められた。R303X では、360 のアミノ酸のうち、わずか約 60 のアミノ酸が欠失することによって ILS を発症している。*DCX* 遺伝子の C 末端には、MAP kinase family の phosphorylation site もあり、機能上重要と考えられた。同一の nonsense mutation は、これまでも報告があり、common mutational site と考えられた。SCLH においては、4 例中女性 1 例に今までに報告のない A251V の missense mutation を認めた。これまでに I250T を示す女性 SCLH 症例の報告がある。この 2 症例の臨床症状は、痙攣は合併するものの精神運動発達遅滞の程度は軽度であることから、この領域の変異が、精神運動発達遅滞に及ぼす影響は少ないと考えられた。

本論文は、日本人の大脳皮質形成異常症例においても、*LIS1* 遺伝子、*DCX* 遺伝子が原因遺伝子になりうることを、さらに genotype phenotype correlation を示したもので学位の授与に値すると考えられる。